

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# BREVET D'INVENTION 6

P.V. n° 87.614

N° 1.505.109

Classification internationale :

C 07 d

Nouveaux dérivés de la pipérazine disubstituée et leurs procédés de préparation. (Invention : Gilbert RÉGNIER, Roger CANEVARI, Jecan-Claude LE DOUAREC et Michel LAURE.)

SCIENCE UNION ET CIE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE résidant en France (Hauts-de-Seine).

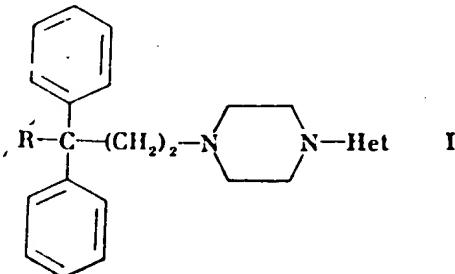
Demandé le 15 décembre 1966, à 15<sup>h</sup> 42<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 30 octobre 1967.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle*, n° 49 du 8 décembre 1967.)

(*Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 16 décembre 1965, sous le n° 53.477/1965, au nom de la demanderesse.*)

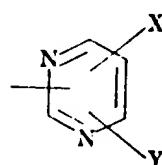
La présente invention a pour objet les nouveaux dérivés de la pipérazine de formule générale I :



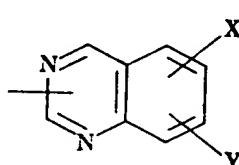
dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un noyau phényle;

Het représente un hétérocycle de forme générale II ou III :



II

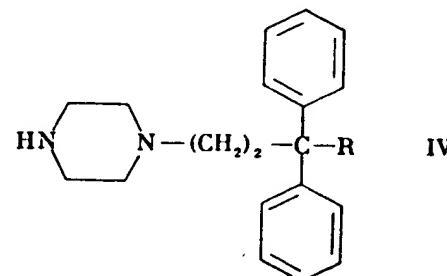


III

attaché au reste pipérazinique en position 2 ou 4 et dans lesquelles X et Y représentent simultanément ou alternativement :

- Un atome d'hydrogène;
- Un atome d'halogène;
- Un radical oxylique;
- Un radical alcoyle inférieur jusqu'à 5 atomes de carbone;
- Un radical alcoxy inférieur jusqu'à 5 atomes de carbone;
- Un radical amino, mono-alcoyl- ou alcoylène-amino, ou dialcoyl-amino.

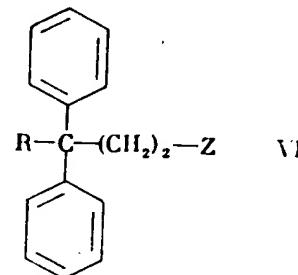
Ces nouveaux dérivés peuvent être préparés par condensation d'un dérivé halogéné de formule générale Het-Z dans laquelle Het prend les valeurs précédemment définies, et Z représente un atome de chlore ou de brome, sur une pipérazine N-mono substituée de formule générale IV :



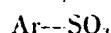
où R peut prendre une des valeurs qui lui a été attribuée au paragraphe précédent; ou par condensation sur un dérivé de formule générale V :



où Het peut prendre une des valeurs précédemment définies, d'un composé de formule générale VI :



où R représente un des groupements précédemment définis et Z est un atome d'halogène tel que le chlore ou le bromé, ou bien un reste ester sulfonique de formule générale VII :



VII

dans laquelle Ar est un noyau phényle ou p-tolyle.

La mise en œuvre de ces procédés, la plus adéquate, consiste à faire réagir l'un ou l'autre des dérivés halogénés ou esters sulfoniques décrits ci-dessus, sur une pipérazine N-mono substitué appropriée du type IV ou V, en solution dans un solvant polaire choisi parmi les alcools usuels à haut point d'ébullition tels que le butanol ou l'isopentanol ou appartenant à la famille des amides aliphatiques N,N disubstituée telles que par exemple la diméthyl-formamide ou la diméthylacétamide. Il est avantageux d'opérer à des températures comprises entre 120 et 150 °C en présence d'un accepteur de l'hydracide ou de l'acide sulfonique formé au cours de la réaction. Cet accepteur d'hydracide peut être, soit la pipérazine N-monosubstituée choisie employée en excès, ou bien, un sel alcalin ou alcalino-terreux de l'acide carbonique, tels que le bicarbonate et le carbonate de sodium ou de potassium, le carbonate de calcium, ou bien une base organique tertiaire telle que la diméthylaniline, la pyridine ou la triéthylamine.

On peut également, si on le désire, effectuer la condensation de ces mêmes dérivés halogénés ou d'esters sulfoniques, en présence d'un excès de la pipérazine N-mono substituée choisie, jouant en même temps le rôle de solvant et d'accepteur de l'hydracide ou de l'acide sulfonique formé, à des températures comprises entre 120 et 150 °C.

Les nouveaux dérivés ainsi obtenus, qui sont des bases faibles, peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides et font, à ce titre partie de l'invention. Ces sels d'addition peuvent être obtenus par action des nouveaux dérivés sur des acides, dans des solvants appropriés comme par exemple, l'eau ou les alcools miscibles à l'eau. Comme acides utilisés pour la formation de ces sels d'addition, on peut citer dans la série minérale : les acides chlorhydrique, brophydrique, méthane sulfonique, iséthionique, sulfurique, phosphorique, sulfamique; dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, citrique, oxalique, benzoïque, etc.

Ces nouveaux dérivés peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques, telles que : distillation, cristallisation, chromatographie, ou chimiques telles que : formation de sels d'addition avec les acides et décomposition de ceux-ci par les agents alcalins.

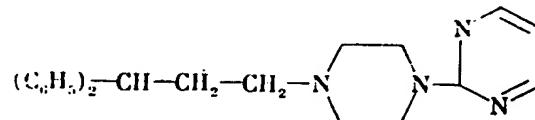
Les dérivés de la pipérazine substituée, objet de l'invention et leurs sels d'addition sont des produits industriels nouveaux, utilisables comme produits de base dans l'industrie chimique et pharmaceutique,

Il est bien entendu que le présent brevet ne concerne pas leur utilisation comme médicament.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment les procédés de préparation des dérivés, objet de l'invention, peuvent être mis en œuvre.

Les points de fusion ont été déterminés à la platine chauffante de Kofler, sous microscope.

*Exemple 1.* — (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine.



On chauffe pendant 7 heures à 150 °C une solution de 14 g de (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine ( $E_b/0.55 \text{ mm} = 173\text{-}182^\circ\text{C}$ ) et de 16,4 g de chloro-2 pyrimidine dans 250 ml de diméthylformamide, en présence de 27,6 g de carbonate de potassium. Au bout de ce temps, on filtre le précipité de bromure de potassium formé et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu brûlant obtenu est dissous dans 80 ml d'éthanol. Par refroidissement on obtient 25 g de (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine fondant à 111 °C.

La (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine de départ (dichlorhydrate P.F. = 215-218 °C) a été préparée par action du bromure de diphényl-3',3' propyle sur la pipérazine anhydre dans l'éthanol à 95 %.

Selon l'exemple 1 ont été préparés les dérivés suivants :

a. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-4")-4 pipérazine en condensant la chloro-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate monohydrate fond à 233-237 °C;

b. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (chloro-5" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la dichloro-2,5 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le méthane sulfonate fond à 251 °C;

c. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (méthyl-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 méthyl-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 80 °C;

d. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (diméthyl-4",5" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthyl-4,5 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate fond à 195-205 °C en se décomposant;

e. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (diméthyl-4",6" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthyl-4,6 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 103-105 °C;

f. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (méthoxy-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2

méthoxy-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 83 °C;

g. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (amino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 amino-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 161-165 °C;

h. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (méthylamino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 méthylamino-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 175-178 °C;

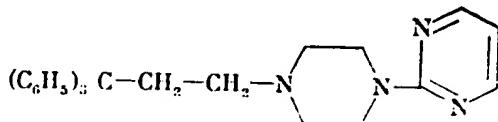
i. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (diméthylamino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthylamino-4 pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 173-181 °C;

j. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 benzo-pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 235-240 °C;

k. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-4")-4 pipérazine en condensant la chloro-4-benzo-pyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 230-235 °C;

l. (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (méthyl-2" benzo-pyrimidyl-4")-4 pipérazine, en condensant la méthyl-2 chloro-4 benzopyrimidine sur la (diphényl-3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate hemihydrate fond à 167-170 °C.

*Exemple 2.* — (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine.



En opérant comme dans l'exemple 1, à partir de 25 g de (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine ( $E_b/0.5 \text{ mm} = 227-228$  °C) et de 8.02 g de chloro-2 pyrimidine en solution dans 400 ml de diméthyl formamide, en présence de 19.3 g de carbonate de potassium sec, on obtient après 5 heures de chauffage à 135 °C, 22 g de (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine fondant à 130 °C.

La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine de départ (diméthane sulfonate P.F. 131-137 °C) a été préparée par action du tosylate du triphényl-3,3,3 propanol-1 sur un excès de la pipérazine anhydre à 140 °C.

Selon l'exemple 2 ont été préparés les dérivés suivants :

a. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-1")-4 pipérazine en condensant la chloro-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dihydrate fond à 61-66 °C;

b. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (chloro-5" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la dichloro-

2,5 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 124 °C;

c. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (hydroxy-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 hydroxy-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate hydrate fond à 176-180 °C, en se décomposant;

d. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthyl-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 méthyl-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 128 °C;

e. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (diméthyl-4",5" pyrimidine-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthyl-4,5 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate fond à 190-200 °C en se décomposant;

f. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (diméthyl-1",6" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthyl-4,6 pyridine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 140 °C;

g. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthoxy-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 méthoxy-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 125 °C;

h. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (amino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 amino-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dihydrate fond à 132-140 °C;

i. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (amino-2" pyrimidyl-4")-4 pipérazine en condensant l'amino-2 chloro-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 183-190 °C;

j. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthylamino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 méthylamino-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 150-153 °C;

k. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (diméthylamino-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 diméthylamino-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 115 °C;

l. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (allylamino-1" pyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 allylamino-4 pyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dérivé fond à 151-153 °C;

m. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-2")-4 pipérazine en condensant la chloro-2 benzopyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate fond à 195-200 °C en se décomposant;

n. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-1")-4 pipérazine en condensant la chloro-1 benzopyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le dichlorhydrate fond à 155-160 °C;

o. (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthyl-2" benzopyrimidyl-1")-4 pipérazine en condensant la mé-

thyl-2 chloro-4 benzopyrimidine sur la (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 pipérazine. Le fumarate fond à 205-210 °C en se décomposant.

*Exemple 3.* — (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine.

On chauffe pendant 7 heures à 150 °C, une solution de 13.7 g de diphényl-3,3 bromo-1 propane ( $E_b/_{67 \text{ mm}} = 170\text{-}180$  °C) avec 8.2 g de (pyrimidyl-2')-1 pipérazine ( $E_b/_{67 \text{ mm}} = 104\text{-}106$  °C) dans 250 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, en présence de 13.8 g de carbonate de potassium. Au bout de ce temps, on filtre le précipité de bromure de potassium formé et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est dissous dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Par refroidissement on obtient 10.7 g de cristaux de (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine fondant à 111 °C.

*Exemple 4.* — (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine.

On chauffe pendant 20 heures à 150 °C, une solution de 8.8 g de tosylate du triphényl-3',3',3' propanol fondant à 116 °C, avec 3.11 g de (pyrimidyl-2')-1 pipérazine, dans 150 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, en présence de 5.5 g de carbonate de potassium. Au bout de ce temps, on filtre le sel formé, et évapore le solvant sous pression réduite.

Le résidu huileux obtenu est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de benzène et la solution benzénique extraite plusieurs fois avec de l'acide méthane sulfonique à 50 %. Le méthane sulfonate peu soluble, précipite sous forme d'huile que l'on décante avec la portion acide. Les jus acides ainsi que la partie huileuse sont ensuite lavés à l'éther puis alcalinisés avec du carbonate de potassium. La couche huileuse formée est extraite au chloroforme, lequel, après séchage et évaporation, donne 5 g d'une résine que l'on cristallise après dissolution dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol à reflux. On obtient finalement 2.1 g de (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine fondant à 130 °C.

Le tosylate du triphényl-3,3,3 propanol-1 de départ a été préparé par action du chlorure de tosyle sur le triphényl-3,3,3 propanol-1, dans la pyridine.

#### RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

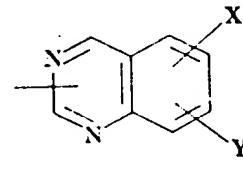
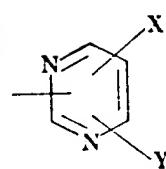
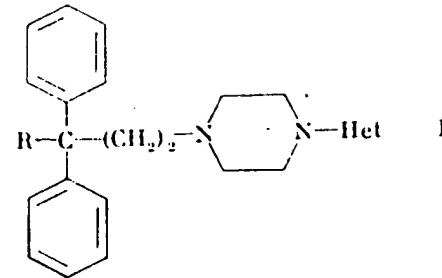
1° A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés de la pipérazine disubstituée de formule générale I :

(Voir formule I colonne ci-contre)

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un noyau phényle;

Het représente un hétérocycle de formule générale II ou III;



attaché au reste pipérazinique en position 2 ou 4 et dans lesquelles X et Y représentent simultanément ou alternativement :

Un atome d'hydrogène;

Un atome d'halogène;

Un radical oxhydrique;

Un radical alcoyle inférieur jusqu'à 5 atomes de carbone;

Un radical alcoxy inférieur jusqu'à 5 atomes de carbone;

Un radical amino, mono alcoyle ou alcoylène-amino, ou dialcoylamino;

2° La (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (diméthyl-4",6" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

3° La (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (méthyl amino-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

4° La (diphényl-3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-2")-4 pipérazine;

5° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

6° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 hydroxy-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

7° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthyl-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

8° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 diméthyl-4",5" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

9° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthoxy-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

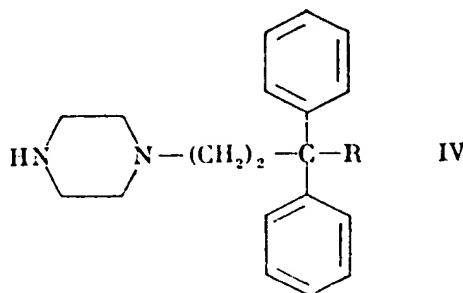
10° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (amino-4" pyrimidyl-2")-4 pipérazine;

11° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (benzopyrimidyl-4")-4 pipérazine;

12° La (triphenyl-3',3',3' propyl-1')-1 (méthyl-2" benzopyrimidyl-1")-4 pipérazine;

13<sup>e</sup> Les sels d'addition des dérivés selon 1<sup>e</sup> à 12<sup>e</sup> avec les acides minéraux ou organiques;

14<sup>e</sup> Le procédé de préparation des dérivés selon 1<sup>e</sup> à 13<sup>e</sup> caractérisé en ce que l'on condense un dérivé halogéné de formule générale Het-Z dans laquelle Het peut prendre une des valeurs précédemment définies et Z représente un atome de chlore ou de brome sur une pipérazine N monosubstituée de formule générale IV :

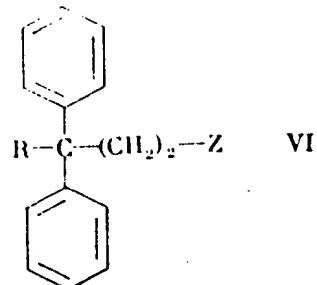


dans laquelle R peut prendre une des valeurs précédemment définies;

15<sup>e</sup> Le procédé de préparation des dérivés selon 1<sup>e</sup> à 13<sup>e</sup> caractérisé en ce que l'on condense sur un dérivé de formule générale V :



Où Het peut prendre une des valeurs précédemment définies, un composé de formule générale VI.



où R représente un des groupements précédemment définis et Z représente un atome d'halogène tel que le chlore ou le brome ou bien un reste ester sulfonique de formule générale VII :



dans laquelle Ar est un noyau phényle ou p-tolyle;

16<sup>e</sup> Les procédés de préparation selon 14<sup>e</sup> à 15<sup>e</sup> caractérisés en ce que la pipérazine N monosubstituée de type IV ou V est en solution dans un solvant polaire choisi parmi les alcools usuels à haut point d'ébullition ou appartenant à la famille des amides aliphatiques N,N disubstituées, que l'on opère à une température comprise entre 120 et 150 °C en présence d'un accepteur de l'hydracide ou de l'acide sulfonique formé au cours de la réaction. Cet accepteur d'hydracide pouvant être soit un excès de la pipérazine N monosubstituée choisie, soit un sel alcalin ou alcalino-terreux de l'acide carbonique, soit une base organique tertiaire;

17<sup>e</sup> Les procédés de préparation selon 14<sup>e</sup> à 16<sup>e</sup> caractérisés en ce que l'on opère en présence d'un excès de la pipérazine N monosubstituée choisie jouant à la fois le rôle de solvant et d'accepteur de l'hydracide ou de l'acide sulfonique formé.

SCIENCE UNION ET CIE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE RECHERCHE MÉDICALE